

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 143

Travail du Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie et du Laboratoire
de Chimie de l'Ecole du Service de Santé Militaire

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
DOSAGE DE LA CAFÉINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Juin 1929

PAR

Jean MORIN

Né à Gênelard (Saône-et-Loire), le 27 Mai 1905



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
DOSAGE DE LA CAFÉÏNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553603_0005

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 143

Travail du Laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie et du Laboratoire
de Chimie de l'Ecole du Service de Santé Militaire

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
DOSAGE DE LA CAFÉINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Juin 1929

PAR

Jean MORIN

Né à Gênelard (Saône-et-Loire), le 27 Mai 1905



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1929

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique	FROMENT.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.	FAVRE.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SAVY.
	LEULIER
	PIÉRY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon).
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	CHALIER (André)	DEVIC.
TRILLAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	GABRIELLE.
SARVONAT	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
ROCHAIX.	SANTY.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	DUNET.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
			GATE.

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BRETIN, Président — M. MOREL, Assesseur.
M. LEULIER, Professeur — M. MANCEAU, Agrégé.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

A LA MÉMOIRE DE MES DEUX FRÈRES, JACQUES

A MES GRAND'MÈRES

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En témoignage d'amour filial et en reconnaissance des sacrifices qu'ils ont consentis pour moi.

A MA FEMME

A MON FRÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRETIN

*Professeur de Matière médicale,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

*Professeur de Chimie Organique et de Toxicologie
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

*Professeur de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MANCEAU

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer ce travail, notre pensée s'en va, par delà nos années de faculté, vers notre premier Maître, vers M. Lacroix, qui fut pour nous le modèle d'une haute conscience professionnelle. Nous ne saurions mieux honorer sa mémoire qu'en suivant fidèlement, dans notre carrière, l'exemple qu'il a su nous donner.

C'est un agréable devoir, pour nous, de rendre hommage aux Maîtres éminents de cette Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, qui nous est chère.

Nos sentiments de pieuse gratitude vont, tout d'abord, à M. le Professeur Bretin qui nous a fait l'honneur d'accepter le patronage de ce travail. Nous lui devons une grande reconnaissance pour l'affabilité souriante qu'il nous a toujours témoignée et nous lui exprimons notre sincère attachement pour la bienveillance qu'il apporte dans ses rapports avec les étudiants.

Nous adressons nos respectueux remerciements à M. le Professeur Morel qui a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre juge. Il a su nous infuser, outre l'enseignement technique nécessaire à notre profession, ces qualités morales, sans lesquelles il n'y a pas de vrai pharmacien.

M. le Professeur Leulier a bien voulu, lui aussi, s'intéresser à nous. Pendant quatre ans, nous avons eu la faveur de bénéficier de son enseignement plein de vie

et d'érudition, il nous est agréable de le voir dans notre jury.

A M. le Professeur Manceau, nous ne savons comment manifester notre reconnaissance. Il nous a réservé dans son moderne laboratoire de l'Ecole du Service de Santé Militaire un accueil que nous n'oublierons pas. Pendant huit mois, il a été notre guide de tous les instants, ne nous ménageant ni ses conseils éclairés, ni son temps précieux et nous sommes particulièrement fier de le compter aujourd'hui parmi nos juges.

M. le Professeur Barral a été pour nous un conseiller dévoué et inlassable, nous lui présentons, ici, l'assurance que nous n'oublierons pas sa bonté et nous le prions d'accepter l'expression de nos sentiments reconnaissants.

M. le Pharmacien Capitaine Meesemaecker, Professeur agrégé du Val-de-Grâce, a droit, lui aussi, à notre gratitude. Tout au long de ce travail, il nous a constamment prodigué ses conseils avisés ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements sincères.

Enfin, nous avons trouvé dans le personnel du Laboratoire de Chimie de l'Ecole du Service de Santé Militaire une aide aussi précieuse qu'efficace, dont la constance n'a eu d'égale que le désintéressement, nous l'en remercions bien vivement.

INTRODUCTION

Un certain nombre de plantes, appartenant à différentes familles botaniques, renferment un même principe actif, dénommé *caféine*. Ce sont tout d'abord :

Dans les Ternstroemiacées : le thé,

Dans les Rubiacées : le café,

Dans les Sterculiacées : la kola et le cacao,

Puis d'autres d'une moindre importance telles que le maté, le guarana et le yocco, plante de Colombie, récemment décrite par M. le Professeur PERROT.

Toutes ces drogues ont pris place dans les Pharmacopées et les principales sont inscrites au Codex français. La caféine, qu'elles contiennent, leur confère des propriétés cardiotoniques, diurétiques et stimulantes des centres nerveux ; elle exalte aussi et rend plus rapide l'action des antipyrétiques et des analgésiques : pyramidon, antipyrine, aspirine.

Ces plantes connues depuis la plus haute antiquité sont l'objet d'une importante consommation dans leur pays d'origine où elles ont toujours joué un rôle de premier plan. Il semble que les peuples aient éprouvé le « besoin » des plantes à caféine.

THÉ. — Le thé est peut-être la plante à caféine la plus anciennement connue ; on l'utilise déjà en Chine 2500 ans avant J.-C. [28], de là elle passe au Japon où on la signale il y a douze siècles. Elle ne parvient en Europe que beaucoup plus tard. Au début du ^{xvii}^e siècle des Jésuites l'introduisent en France et nous savons que Mazarin en consommait en 1657. On servit le thé dans les cafés lorsqu'ils s'ouvrirent, mais ce fut en Angleterre qu'il connut la plus grande faveur et de nos jours encore ce sont les Anglo-Saxons qui en font la plus grande consommation. En 1911 les deux plus gros producteurs de thé : l'Inde et Ceylan en produisaient annuellement respectivement 123.200.000 et 85.000.000 kilogrammes, l'Angleterre en consommait, à elle seule, 134.100.000 kilogrammes et le reste de l'Europe moins la Turquie 15.900.000. De ces chiffres sont exclues la production et la consommation chinoises, énormes, mais très difficiles à évaluer.

Enfin, le thé a une si grande importance, que l'on rencontre encore de nos jours, des peuplades primitives, en particulier dans le Thibet, qui font, de cette plante, leur principal aliment, mangeant peu de riz, qu'ils remplacent généralement par une soupe de thé au beurre.

CAFÉ. — L'emploi du café paraît être beaucoup moins ancien. D'aucuns ont prétendu qu'il était originaire d'Arabie, d'autres le veulent spontané dans l'Ethiopie, le Yémen ; la question est assez malaisée à trancher [17].

Il semble qu'en Arabie, on le connaissait cinq ou

six siècles après Mahomet, ce qui correspond au ^{xii}^e ou ^{xiii}^e siècle de notre ère. Mais il faut attendre le règne de Soliman II, au début du ^{xvi}^e siècle, pour voir s'ouvrir les premiers cafés à Constantinople et en Grèce. Puis, peu à peu, le café gagne vers l'ouest ; en 1645 l'Italie compte un café. En 1658, le voyageur Français Thévenot, de retour d'Orient, en rapporte à Paris et en fait servir à ses hôtes à l'issue d'un repas, sans beaucoup de succès d'ailleurs. Puis Soliman Aga, ambassadeur turc, en offre à la haute société, et le café qui, chez le Français Thévenot, avait été assez peu prisé, devient délicieux chez le Turc Soliman Aga et l'engouement est général. En 1672, un Arménien, du nom de Pascal ouvre le premier café à la Foire Saint-Germain ; un Silicien, Procope, ouvre le café de l'Ancienne Comédie. Le Corps médical proteste, la belle société se scinde en deux clans, on prend partie pour ou contre le café, Mme de Sévigné s'indigne « Racine passera comme le café », rien n'y fait, le roi en prend et comme ses gestes sont aussitôt copiés par tous, la consécration est officielle. Le café gagne du terrain ; bientôt s'ouvrent de nouveaux établissements : le café de Foy, le Palais-Royal ; le café de la Régence, fréquenté par Diderot, qui écrit dans « Le Neveu de Rameau » « qu'il fasse beau, qu'il fasse laid, c'est mon habitude d'aller, sur les cinq heures du soir, me promener au Palais-Royal. Si le temps est trop froid ou trop pluvieux je me réfugie au Café de la Régence. Là, je m'amuse à voir jouer aux échecs. » Et malgré la prophétie de Mme de Sévigné, le café a survécu. Rappelons que Napoléon et Balzac étaient

grands consommateurs de café, ce dernier serait mort pour en avoir abusé. Son usage est entré dans toutes les familles, dans toutes les branches de la Société, à la ville comme à la campagne, et ce sont les femmes qui semblent en faire la plus grande consommation, si bien que l'on a pu dire « le caféisme est l'alcoolisme de la femme ».

KOLA. — Elle paraît avoir été ignorée des Anciens civilisés et des Arabes, mais, en revanche, il semble bien qu'on la connaissait il y a très longtemps dans les pays d'origine.

En Europe, il faut arriver à 1556 pour en trouver mention et c'est seulement en 1605 que Clusius reçoit les premières noix à deux cotylédons du médecin Hollandais Roelsius [29]. Mais, à cette époque, les arbres producteurs sont encore inconnus, ce n'est qu'en 1786-1787 que Palisot, de Beauvais, rapporte d'Owan et du Benin le *Sterculia acuminata*. Enfin c'est à Heckel que revient l'honneur de sa vulgarisation en 1883.

Au sujet de la culture de ces *Sterculia* on rencontre de curieuses légendes : l'indigène qui plante une noix de kola doit mourir quand l'arbre commence à rapporter, aussi au Soudan on se contente de protéger les plants poussés par hasard ; dans le sud de la Côte d'Ivoire, le nègre va chercher l'arbre dans la forêt, mais les semis sont rares. Et l'on comprend la valeur de la kola dans ces pays où une noix vaut une esclave. La kola fraîche, dont les effets, d'ailleurs, sont différents de la kola sèche, sert de monnaie dans certaines régions.

CACAO. — Le cacao est la graine du cacaoyer. Cet arbre originaire de l'Amérique tropicale s'est répandu aux Antilles, à la Guyane, la Guadeloupe, la Jamaïque, le Vénézuéla, le Mexique, la Colombie, le Brésil, le Pérou, le Chili, l'Inde, la Côte d'Ivoire, le Gabon.

Les Mexicains lui attribuaient jadis une origine divine, les graines étaient venues du Paradis [30].

Il paraît avoir été cultivé dès la plus haute antiquité par les habitants du Guatemala.

Le tchocolatt mexicain était obtenu à l'aide de graines de cacao pilées, de piment, de maïs encore en lait et de suc d'agave. Ce sont les Espagnols qui inventèrent la formule du chocolat actuel, chocolat qui ne se répandit guère en Europe qu'au cours du *xviii^e* siècle, bien que connu déjà à la fin du règne de Louis XIV.

MATÉ. — Le maté fut longtemps considéré comme une variété de thé, ce qui explique ses noms de Thé du Paraguay, Thé des Missions et Thé des Jésuites. S'il a peu d'importance, en Europe, il n'en est pas de même en Amérique du Sud, où les habitants en préparent leur boisson préférée et où les Incas le considèrent comme une plante sacrée [31].

GUARANA. — C'est une liane de la famille des Sapindacées que l'on rencontre dans l'Amérique du Sud au Brésil. Il ne paraît pas être connu depuis très longtemps et en Europe il n'en est fait mention que depuis 1817 [32].

YOCCO. — C'est une plante, appartenant à la famille des Sapindacées et au genre *Paullinia*, connue

dans les districts méridionnaux de la Colombie, en particulier dans les régions sauvages du Putumayo et du Caqueta.

Elle a été signalée par le Docteur Zerda BAYON, en 1905, et par M. Florent CLAËS, en 1925, et étudiée l'année suivante par MM. PERROT et ROUHIER. De la communication de ces derniers, nous extrayons le passage suivant [27] :

« D'ailleurs assez abondant à l'état spontané dans la forêt, le Yocco est cultivé par les indigènes qui en ont toujours une provision dans leur canot ou leur case. Ils lui attribuent, en effet, la vertu d'éviter la fatigue, la faim et les maladies, de procurer l'agilité et l'endurance nécessaires pour la chasse, pour les longues expéditions en canot ou pour les courses en montagne. »

Les indigènes consomment, chaque matin, à leur réveil, une macération d'écorce dans l'eau.

MM. PERROT et ROUHIER ont extrait du Yocco une substance cristallisable qu'ils ont identifié à la caféine, ce qui explique parfaitement les propriétés que les indigènes lui attribuent.

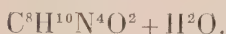
Cette découverte présente un attrait particulier pour la Matière médicale, car nous connaissions des feuilles renfermant de la caféine (thé, café, maté), des graines et des fruits (café, kola, cacao, guarana), mais le yocco est la première écorce que l'on puisse ranger dans cette catégorie des plantes à caféine.

LA CAFÉINE

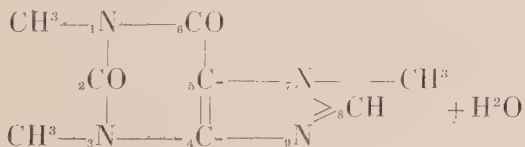
CONSTITUTION

Les auteurs la rangent d'ordinaire parmi les alcaloïdes.

Elle a pour formule brute :



La formule développée qu'on lui attribue :



en fait une 1-3-7 triméthylxanthine ou une 1-3-7 triméthyl-2-6 dioxypurine, et l'apparente plutôt aux dérivés de l'acide urique qu'au groupe des alcaloïdes (la caféine est, en effet, de l'acide urique C⁵ H⁴ N⁴ O³ qui aurait perdu un O et dont 3H auraient été remplacés par 3 (CH³).

ORIGINES

La caféine fut trouvée dans les graines de café par ROBIQUET-PELLETIER et CAVENTOU [34], dans les feuilles par STENHOUSE [38], CORPUT-JOBST [18]), MULDER [25] ont mis sa présence en évidence dans le thé. BERTHEMOT, DECHASTELUS dans le guarana [3], STENHOUSE dans le maté [39 et 40]. E. SCHMIDT l'a découverte en faible quantité dans le cacao [36], ATT-FIELD dans les noix de kola [2] et enfin dernièrement PERROT dans l'écorce de yocco [27].

Toutes ces plantes n'en renferment pas, bien entendu, la même proportion. STENHOUSE nous a donné les teneurs suivantes [41] :

Grains de café.....	0,8 à 1 %
Feuilles sèches de thé.....	1,26 %
Maté	1,2 %
Guarana	5,07 %

PROPRIÉTÉS

La caféine hydratée se présente cristallisée en aiguilles blanches, soyeuses, de saveur amère, qui perd son eau de cristallisation à + 100° et fond à + 234° — + 235°.

A la température ordinaire :

100 parties d'eau dissolvent 1,35 partie de caféine anhydre.

100 parties d'alcool à 85° dissolvent 2,3 parties de caféine anhydre.

100 parties d'alcool absolu dissolvent 0,61 partie de caféine anhydre.

100 parties d'éther absolu dissolvent 0,044 partie de caféine anhydre.

100 parties de sulfure de carbone dissolvent 0,059 partie de caféine.

100 parties de chloroforme dissolvent 12,97 parties de caféine anhydre.

A l'ébullition :

100 parties d'alcool absolu dissolvent 3,12 parties de caféine anhydre.

100 parties d'éther absolu dissolvent 0,36 partie de caféine anhydre.

100 parties de sulfure de carbone dissolvent 0,454 partie de caféine anhydre.

100 parties de chloroforme dissolvent 19,02 parties de caféine anhydre.

La benzoate, le cinnamate, le salicylate de soude et l'acide citrique facilitent sa dissolution dans l'eau, d'où l'addition de benzoate ou de salicylate de sodium dans les deux solutés de caféine pour injection hypodermique inscrits au Codex de 1908 (1).

La caféine a une réaction faiblement alcaline, elle sature les acides en donnant des sels facilement décomposables.

En faisant agir le *chlore* en présence d'eau sur la caféine, on obtient de la chlorocaféine qui se décompose en diméthylalloxane et méthylurée, la diméthylal-

(1) Codex français. Edition 1920, p. 663.

loxane se décompose, à son tour, en chlorure de cyanogène, méthylurée, tétraméthylalloxanthine et acide diméthylparabanique.

Avec le *brome*, la caféine donne, tout d'abord, un produit d'addition rouge orangé amorphe $C^8 H^{10} N^4 O^3 Br^2$, qui régénère la caféine en présence de potasse [21]. En présence d'un excès de brome, on n'obtient plus de bromocaféine [21].

Le *mélange chromique*, agissant sur la caféine, donne de l'acide diméthylparabanique, du gaz carbonique et de la méthylamine [22].

Par action de la *potasse* à froid, on obtient d'abord un acide caféine-dicarbonique, qui se transforme par ébullition avec de l'eau en gaz carbonique et caféidine.

Par ébullition avec de la *baryte* ou de la *potasse alcoolique*, la caféine se décompose en gaz carbonique et caféidine, puis en gaz carbonique, ammoniac, méthylamine, acide formique et sarcosine.

L'*acide chlorydrique concentré* est sans action jusqu'à $+ 200^\circ$. A $+ 240^\circ$ — $+ 250^\circ$ on obtient du gaz carbonique, du chlorure d'ammonium, de la méthylamine et d'autres corps.

RÉACTIONS

Par évaporation avec de l'*acide azotique concentré*, la caféine laisse un résidu jaune de tétraméthylalloxanthine, qui se dissout dans l'ammoniac en donnant une coloration rouge pourpre (murexide) [35].

RÉACTION DE WEIDEL. — On place dans une capsule de porcelaine quelques cristaux de caféine, une goutte

d'acide chlorhydrique et quelques paillettes de chlorate de potasse, on évapore à siccité, le tout se colore en orangé. Une goutte d'ammoniaque donne, après refroidissement, une coloration pourpre [8].

L'*iodure de bismuth et de potassium* donne, avec la caféine, un précipité rouge rubis, dans la solution chlorhydrique.

Le *tanin* donne un précipité blanc, soluble dans un excès.

PRÉPARATION ET SYNTHÈSE

STRECKER [42] obtient de la caféine en traitant le sel d'argent de la théobromine par l'iodure de méthyle.

E. SCHMIDT et PRESSLER [37] en prépare en chauffant un mélange à parties équivalentes de théobromine, de potasse caustique et d'iodure de méthyle en solution alcoolique.

Enfin KOSSEL [19] en fait la synthèse en partant du sel d'argent de la théophylline et de l'iodure de méthyle.

Industriellement, on la prépare par une méthode découverte par GROSSCHOPFF [16].

De nos jours, à la suite de nombreux travaux d'E. FISCHER, on part de l'acide urique du guano ou de ses dérivés méthylés.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DES PROCÉDÉS DE DOSAGE

Quelle que soit l'espèce envisagée, la caféine ne s'y trouve pas contenue complètement à l'état libre, la plus forte proportion entre en combinaison avec des tanins ou des acides (tanin dans le thé ; acide chlorogénique dans le café), ainsi que l'ont démontré les remarquables travaux de PAYEN, de GRIEBEL en 1903 et de GORTER en 1907). Cette remarque n'est pas sans compliquer singulièrement le dosage de la caféine dans ces drogues, car il devient dès lors nécessaire de démolir, avant toute autre chose, ces combinaisons. Cette mise en liberté de la caféine se fait généralement à l'aide d'une base qui peut être, selon le dosage considéré, la chaux, la magnésie, l'acétate neutre de plomb, ou l'ammoniaque. Puis vient le temps de l'extraction : la caféine étant libre, on la dissout dans un liquide d'où on pourra aisément l'obtenir, le plus souvent par simple évaporation du solvant. Au cas où le produit obtenu n'est pas suffisamment pur, il importe de le purifier par un procédé approprié.

En étudiant la caféine on constate qu'elle est assez peu soluble dans l'eau à la température ordinaire, davantage dans l'eau bouillante, assez soluble dans les solutions aqueuses de sels organiques tels que le benzoate, le cinnamate, le salicylate de soude, soluble également dans les solutions aqueuses d'antipyrine et enfin dans un certain nombre de solvants organiques : acétone, chloroforme, benzaldéhyde, aniline.

Les principales méthodes d'extraction de la caféine peuvent, dès lors se classer en trois, suivant la nature du dissolvant :

1° *Eau bouillante avec ou sans addition d'une base* (chaux, magnésie, ammoniacque, carbonate de soude).

2° *Solution aqueuse de benzoate ou de salicylate de soude.*

3° *Solvant organique avec ou sans addition d'une base.*

1° Méthodes utilisant l'eau bouillante avec ou sans addition d'une base.

La caféine, soluble dans 75 parties d'eau à 15° est soluble dans 10 parties d'eau bouillante, il est, dès lors naturel que l'on ait songé à employer l'eau bouillante comme agent d'extraction.

L'une des plus anciennes méthodes, celle de COMMAILLE (1871), a été perfectionnée par CAZENEUVE et CAILLOT (1877).

Une partie de thé est épuisée par 4 parties d'eau chaude, au liquide d'épuisement on ajoute une partie de chaux à l'état de lait de chaux, le mélange est alors

éaporé à sec au bain-marie et le résidu est épuisé au chloroforme. Par évaporation du chloroforme on obtient une caféine, généralement colorée, et souillée de matières grasses et résineuses, aussi obtient-on, par ce procédé, un poids de caféine trop fort.

La chaux ou la magnésie ont le pouvoir de fixer certaines matières étrangères et de contribuer ainsi à la purification de la caféine (Biétrix-Tassilly).

La magnésie devrait être préférée à la chaux qui, en excès, aurait l'inconvénient de provoquer la décomposition de la caféine avec production d'ammoniaque, en présence d'eau à $+ 100^{\circ}$.

DOMERGUE et NICOLAS traitent une infusion de café par une solution d'acétate mercurique. Après filtration, le produit obtenu est mêlé à du sable et à de la magnésie, puis évaporé à sec, le résidu est traité à chaud dans un digesteur par du chloroforme qui, après évaporation, laisse la caféine que l'on pèse. La caféine ainsi obtenue est légèrement souillée de matières étrangères.

DELACOUR [9] fait bouillir dix minutes 2 grammes de poudre et 90 centimètres cubes d'eau distillée. Après refroidissement il ajoute 4 centimètres cubes de sous-acétate de plomb., complète à 100 centimètres cubes et filtre. Puis il traite dans une boule à décantation 50 centimètres cubes de filtrat par du chloroforme en présence d'acide acétique, évapore et pèse.

DVORKOVITCH fait avec le café trois infusions suivies de deux décoctions, de façon à obtenir 1.000 cen-

timètres cubes de liquide pour 10 grammes de substance. Après traitement, soit par la baryte à 1 % et le chlorure de sodium à 5 % (café), soit par la baryte à 4 % et le chlorure de sodium à 20 % (thé), filtration et agitation avec de l'éther de pétrole, on extrait la caféine par le chloroforme à froid.

MARKOWNIKOW [24] fait bouillir, en présence d'eau, le produit dont il veut doser la caféine. Il filtre, évapore jusqu'à consistance sirupeuse, ajoute de la magnésie jusqu'à alcalinité, évapore à sec au bain-marie et extrait la caféine à la benzine.

MULDER et WEYRICH [26] procèdent de même, mais pour l'extraction finale remplacent la benzine par le chloroforme.

GOMBERG [14] observe que le réactif de Wagner (solution iodo-iodurée proposée comme réactif des alcaloïdes) précipite complètement la caféine en milieu faiblement acide (2 % d'acide chlorhydrique). Le corps qui se forme est un iodhydrate de périodure de caféine, cristallisé en aiguilles hexagonales. C'est sur cette constatation qu'il base son procédé de dosage ; il épuise la matière par l'eau bouillante, puis élimine les matières albuminoïdes et d'autres impuretés par l'acétate de plomb et précipite la caféine à l'état d'iodhydrate de périodure que l'on peut soit recueillir et peser soit doser volumétriquement.

MM. W. A. UGLOW et A. N. SCHAPIRO [43] donnent la technique suivante pour le dosage de la caféine dans le thé :

On fait bouillir pendant 30 minutes dix grammes de thé concassé dans 400 centimètres cubes d'une solution de carbonate de soude à 4 %, en ayant soin de remplacer l'eau qui s'évapore ; on libère ainsi la caféine des matières tannantes avec lesquelles elle est combinée ; on laisse refroidir à 60°-70° ; on ajoute par petites portions une solution saturée de sulfate de cuivre, qui précipite les matières tannantes et albumineuses ; on continue d'ajouter du sulfate de cuivre jusqu'à légère acidification, au tournesol, du liquide ; on s'assure que la précipitation est complète à l'aide de sulfate de cuivre ajouté à une petite quantité de liquide ; on introduit le liquide dans un cylindre à séparation bouché à l'émeri, on lave à l'eau le récipient dans lequel a été effectuée la précipitation et l'on ajoute l'eau de lavage au liquide contenu dans le cylindre ; on complète le volume à 500 centimètres cubes ; on bouche l'appareil ; on agite pendant 20 minutes ; après un repos de 20 minutes, on prélève 300 centimètres cubes de liquide, qu'on introduit dans une ampoule à décantation ; on fait des extractions avec 80 centimètres cubes de chloroforme, et en imprimant chaque fois à l'ampoule un mouvement d'agitation horizontale (il se formerait une émulsion si l'on agitait verticalement) ; on réunit les liqueurs chloroformiques dans un ballon taré ; on distille le chloroforme en chauffant le ballon à une température ne dépassant pas 60°, afin de ne pas entraîner de caféine. On obtient ainsi comme résidu, après évaporation du chloroforme, la caféine sous forme d'aiguilles blanches et brillantes qui tapissent les parois

tandis que la caféine du fond du ballon cristallise en étoiles ; il ne reste qu'à sécher le ballon à 80-90° et à peser.

On peut doser la caféine dans le café par le même procédé, mais après avoir enlevé la matière grasse du café par la pétroléine.

Ce procédé présente l'avantage de nécessiter beaucoup moins de temps que les méthodes généralement pratiquées, mais il est difficile de voir le moment où l'addition de sulfate de cuivre ne donne plus de précipité, celui-ci déposant très lentement. Puis l'addition de sulfate de cuivre doit être faite avec beaucoup de précaution, cette addition, au contact du carbonate de soude donnant un gros dégagement gazeux. L'agitation pendant 20 minutes est longue et fastidieuse et le repos de 20 minutes n'apporte pas grande modification au mélange qui n'a pas eu le temps de déposer sensiblement. Enfin les résultats que cette méthode nous a donnés n'ont été que des résultats imparfaits.

La meilleure méthode de ce groupe est celle que nous propose le *Formulaire des Hôpitaux Militaires* (1) :

Huit grammes de thé sont pesés et placés dans un appareil à épuisement continu, où on les traite par 400 grammes d'eau distillée bouillante. Trois heures au moins sont nécessaires pour un épuisement complet.

Le digesté, limpide à chaud, se trouble fortement par le refroidissement. On complète à 400 centimètres cubes avec de l'eau distillée et on prélève 200 centi-

(1) *Formulaire des Hôpitaux militaires*. Edition 1913, t. II, p. 119.

mètres cubes de liquide, représentant 4 grammes de thé, que l'on porte à l'ébullition. On traite alors par 10 centimètres cubes d'acétate basique de plomb, puis, après agitation, on ajoute 300 centimètres cubes de solution saturée de sulfate de soude, qui précipite l'excès de plomb à l'état de sulfate de plomb. On filtre et laisse refroidir. On prend 150 centimètres cubes de liqueur filtrée (correspondant à 2 gr. 50 de thé), les place dans une boule à décantation avec 50 centimètres cubes de chloroforme, on agite vigoureusement pendant 2 minutes, puis laisse reposer, le chloroforme se sépare, on le filtre et reçoit le filtrat dans un cristalliseur taré. Il faut épuiser à trois reprises le liquide resté dans la boule, en employant successivement 40, 30 et 20 centimètres cubes de chloroforme. On réunit les liqueurs chloroformiques, préalablement filtrées, à la première, on évapore le chloroforme et pèse après refroidissement. En multipliant le nombre obtenu par 40, on aura le poids de caféine contenue dans 100 grammes de thé.

Ce procédé donne un produit suffisamment pur du premier jet.

Nous avons recherché si le sous-acétate de plomb ne retenait pas une certaine quantité de caféine et nous avons trouvé que la quantité de caféine retenue était assez faible et pouvait être négligée. Il semble, cependant, qu'il y aurait avantage à remplacer le sous-acétate par l'acétate neutre de plomb.

Le seul reproche que l'on puisse adresser à cette méthode est de nécessiter un appareil à épuisement continu et de demander un temps assez long, car si

le Formulaire dit qu'il faut « au moins 3 heures pour un épuisement complet », c'est en réalité 5 ou 6 heures qui sont nécessaires.

2^o Méthodes utilisant des solutions aqueuses de sels organiques.

Le thé ou le café seul ou mélangé à un alcali (chaux, magnésie) est épuisé par une solution d'un sel organique (benzoate ou salicylate de soude), puis la liqueur obtenue est traitée par le chloroforme dans une boule à décanter.

HERLANT mélange intimement un poids connu de café pulvérisé avec le dixième de son poids de chaux éteinte. Il épuise le mélange par une solution aqueuse de benzoate de soude, contenant 5 grammes de benzoate pour 100 d'eau. La caféine soluble dans une solution aqueuse de benzoate se dissout, donnant un benzoate double de sodium et de caféine ; il alcalinise alors avec du carbonate de soude, le benzoate double abandonne sa caféine ; il filtre et agite à plusieurs reprises avec du chloroforme dans une boule à décantation. La caféine passe en solution dans le chloroforme, d'où il est aisé de l'obtenir par évaporation de ce dernier, il ne reste plus qu'à peser et à rapporter à 100 grammes de café.

GEORGES [12] emploie le salicylate de soude en solution aqueuse à 1 %. Il opère une simple lixivation sans addition d'alcali, concentre à 50 centimètres cubes, et il épuise par le chloroforme dans une boule à décanter.

Ces méthodes paraissent de prime abord, simples et

rapides, mais l'épuisement se fait mal et demande plusieurs heures pour être suffisant. De plus avec le chloroforme il se produit fréquemment une émulsion très difficile à faire tomber.

Là, sont les principaux défauts de ces méthodes utilisant une solution de sel organique et c'est pour-quoi elles sont à peu près abandonnées de nos jours.

**3^e Méthodes utilisant les solvants organiques avec ou sans
addition d'une base.**

La caféine étant beaucoup plus soluble dans certains solvants organiques que dans l'eau, il est très vite venu à l'esprit des chimistes de les utiliser pour son extraction. En faisant l'historique, on trouve successivement l'emploi du *chloroforme* par [13] :

Legrip et Petit	en 1877
Eder	1880
Schimoyama et Meyer	1885
Zipperer	1887
Diesing	1890
Grandval et Lajoux	1893
Socolof	1895
Petit et Terrat	1896
Karl Diétrich	1897
Keller	1897
Katz	1902
Léger	1903
Burmann	1910
Philippe	1915

De l'*alcool* par :

Zoller	1871
Trojanowsky	1875
James Bell	1882
Hilger	1883
Paul et Cownley	1887
Beckurtz	1893
Power et Chesnut	1919

De la *benzine* par :

Allen	1874
-------	------

De l'*éther acétique* par :

Trillich et Gockel	1897
--------------------	------

Et enfin du *tétrachlorure de carbone* par :

Lendrich et Nottbohm	1909
----------------------	------

D'autre part les recherches de LEGRIP et PETIT en 1877, de PETIT et TERRAT en 1896, de TRILLICH et GOCKEL en 1893, et de LENDRICH et NOTTBOHM [20] ont démontré qu'il faut humecter le produit avant de procéder à l'extraction par le solvant organique. Ces auteurs ont, en effet, conclu de remarquables travaux en 1909, que :

9,76 % seulement de caféine sont retirés par un épuisement de 3 heures au chloroforme, à la benzine ou au tétrachlorure de carbone, si on opère sur un produit sec.

73,98 %, si on fait agir le chloroforme ou tout autre solvant pendant 3 heures sur le produit contenant 8,4 parties d'eau pour 100.

100 % de caféine en épuisant 3 heures au chloroforme un produit humecté d'eau dans une proportion de 50 %.

On voit donc que la question est d'importance capitale et qu'il est absolument nécessaire d'opérer sur un produit humecté. L'économie de temps qui en résulte est énorme, car pour arriver au même degré d'épuisement il faudrait faire agir le chloroforme, la benzine ou le tétrachlorure de carbone pendant un temps égal au moins au double du temps suffisant en opérant sur le produit humide. On explique ce phénomène en disant què les cellules du thé ou du café possèdent un fort pouvoir adsorbant qui disparaît par l'humidité. La question se pose, d'ailleurs, identique pour le cas de la kola et malgré certains travaux récents, il semble qu'il y ait forte économie de temps et par conséquent, avantage à opérer sur la kola préalablement humectée. Le Codex préconise une mise en contact de 2 heures du mélange poudre de kola et magnésie, avec de l'eau distillée et il est certain que le chloroforme enlève, par la suite, la caféine beaucoup plus rapidement que si on fait agir le chloroforme sur le mélange kola-magnésie, préalablement desséché à l'étuve.

En 1914, FENDLER et STUBLER [11] ont voulu remplacer l'eau par l'ammoniaque, qui aurait un pouvoir pénétrant plus fort, en faisant gonfler les cellules.

Récemment, en 1926, Mme GOBERT a essayé d'humecter le produit (café) avec de l'eau, puis avec de l'ammoniaque. Des résultats obtenus elle a conclu

qu'il était préférable d'employer l'ammoniaque, parce que le procédé à l'eau donne davantage d'impuretés et que le liquide d'extraction était plus louche est plus difficile à purifier.

Les expériences que nous avons faites, sur ce point, ont confirmé ces résultats.

La méthode de GRANDVAL et LAJOUX a été longtemps la meilleure.

On pèse 5 grammes de café ou de thé finement pulvérisé, que l'on place dans une capsule de porcelaine; on arrose avec un mélange de 5 grammes d'éther à 60° et de 1 gramme d'ammoniaque officinale. Puis on introduit la masse obtenue dans un appareil à épuisement continu, tel que le Soxhlet, et on épuise avec 50 centimètres cubes de chloroforme. La liqueur chloroformique obtenue est fortement colorée en vert par de la chlorophylle, elle contient, en outre, des matières grasses et résineuses, il importe de les éliminer. Au résidu parfaitement sec de la solution chloroformique on ajoute 1 centimètre cube d'acide sulfurique à 10 %, on laisse quelques minutes en contact, et on épuise le résidu à l'eau bouillante, employée par petites portions à la fois ; on filtre et sursature d'ammoniaque le filtrat ; puis on évapore au bain-marie. La plus grande partie de la matière colorante, passée à la filtration, se dépose pendant l'évaporation et forme avec le sulfate d'ammonium une sorte de combinaison insoluble dans le chloroforme.

Le résidu sec est repris par le chloroforme, on filtre, évapore lentement au bain-marie et pèse.

C'est à un procédé de ce groupe, que s'est arrêtée la Commission du Codex français, procédé dû à LÉGER, le voici tel que nous le trouvons dans le Codex (1) :

« Pulvérisez, sans résidu, un échantillon moyen de
« thé du poids de 20 grammes environ et passez la
« poudre au tamis n° 27.

« Déterminez la teneur en eau en desséchant 0,50
« grammes de cette poudre à l'étuve à 100°.

« Mélangez intimement dans un mortier une quan-
« tité de poudre de thé, correspondant à 15 grammes
« de poudre séchée à 100°, avec 5 grammes de ma-
« gnésie calcinée et 10 centimètres cubes d'eau dis-
« tillée. Introduisez le mélange humide et homogène
« dans un ballon de 500 centimètres cubes, bouchez
« le ballon et laissez en contact pendant 2 heures.
« Ajoutez alors 150 centimètres cubes de chloro-
« forme. Pesez le ballon et son contenu. Chauffez au
« bain-marie le ballon relié à un réfrigérant à reflux
« et maintenez l'ébullition du chloroforme, pendant
« une heure. Laissez refroidir.

« Rétablissez le poids primitif par addition de chlo-
« roforme Mélangez et jetez la masse sur un filtre à
« plis, contenu dans un entonnoir placé au-dessus
« d'une éprouvette graduée. Recueillez ainsi 50 centi-
« mètres cubes de solution chloroformique, corres-
« pondant à 10 grammes de poudre à thé. Pendant
« la filtration, l'entonnoir sera recouvert d'une lame
« de verre.

« Distillez, en deux fois, la solution chloroformique

(1) Codex français 1908, p. 749.

« dans un ballon de 125 centimètres cubes, jusqu'à ce
« qu'il ne reste plus dans le ballon qu'un résidu siru-
« peux coloré en vert. Ajoutez à ce résidu 20 centi-
« mètres cubes d'éther de pétrole et 25 centimètres
« cubes du mélange suivant : acide chlorhydrique pur
« officinal : 10 centimètres cubes, eau distillée :
« 40 centimètres cubes. Bouchez le ballon avec un
« bouchon de caoutchouc et agitez. Versez le produit
« dans une ampoule à décantation ; laissez déposer.
« Soutirez la solution acide dans une deuxième am-
« poule. Agitez la solution verte, restée dans la pre-
« mière ampoule successivement avec 15 centimètres
« cubes, puis avec 10 centimètres cubes du mélange
« acide, en vous servant d'abord de celui-ci pour
« rincer le ballon. Séparez chaque fois les solutions
« acides de caféine et réunissez tous ces liquides dans
« la deuxième ampoule avec 5 centimètres cubes
« d'éther de pétrole. Agitez, laissez déposer.

« Soutirez dans une nouvelle ampoule la solution
« acide et incolore de caféine, sursaturez par l'ammo-
« niac et agitez avec 60 centimètres cubes de chlo-
« roforme employés en trois fois. Les solutions chloro-
« formiques réunies seront lavées en les agitant avec
« deux centimètres cubes d'eau distillée. Distillez, en
« deux fois, la solution chloroformique incolore de
« caféine dans une fiole conique, tarée, de 90 centi-
« mètres cubes. Séchez le résidu à 100°. Pesez.

« Le poids de la caféine recueillie ne devra pas être
« inférieure à 0,20 gramme, correspondant à une te-
« neur de 2 %, qu'il s'agisse de thé noir ou de thé
« vert. »

Cette méthode, qui a été soigneusement étudiée, donne de très bons résultats, à condition de la suivre scrupuleusement. Comme toutes celles que nous avons rencontrées, jusqu'ici, elle est longue. Il faut, en effet, laisser deux heures en contact le mélange, thé-magnésie et eau ; de plus si l'épuisement au chloroforme a l'avantage sur l'épuisement à l'eau bouillante de se faire en une heure, il a le gros inconvénient de solubiliser non seulement la caféine, mais aussi la chlorophylle, qu'il faut à tout prix éliminer ; d'où l'opération supplémentaire de la purification au moyen de l'éther de pétrole et de la solution acide. La chlorophylle passe en solution dans l'éther de pétrole, alors que la caféine se solubilise dans la solution acide. Ce procédé de purification donne une caféine très pure et paraît être le meilleur.

On peut néanmoins reprocher à ce procédé d'épuiser incomplètement le thé ainsi que nous le verrons plus loin. GOMBERG a d'ailleurs prétendu qu'il était impossible d'extraire entièrement la caféine par le chloroforme.

En 1919, POWER et CHESNUT [33] ont donné le procédé général suivant pour doser la caféine dans les végétaux :

On épuise 10 grammes de plante pulvérisée par de l'alcool, dans un Soxhlet. On ajoute, au liquide d'épuisement, 10 grammes de magnésie calcinée, délayée dans 100 grammes d'eau distillée, on évapore lentement au bain-marie jusqu'à obtention d'une masse à peu près sèche, que l'on délaie dans une quantité d'eau suffisante pour avoir un mélange filtrable.

On filtre et lave le résidu à l'eau chaude jusqu'à ce que la réunion du filtratum et des eaux de lavage donne un volume de 250 centimètres cubes. On ajoute 10 à 20 centimètres cubes d'acide sulfurique à 10 %, ce qui produit un abondant précipité. On fait bouillir une demi-heure pour hydrolyser les saponines possibles. On filtre à nouveau et lave le résidu avec une solution d'acide sulfurique à 0,50 pour %. On réunit le filtratum et l'eau de lavage et on épuise dans une boule à décantation par 150 centimètres cubes de chloroforme employé en six fois. Les liqueurs chloroformiques sont additionnées de 5 centimètres cubes d'une solution de potasse à 1 %, pour éliminer la matière colorante. On soutire le chloroforme et lave à deux reprises la solution alcaline avec 10 centimètres cubes de chloroforme. Les liqueurs chloroformiques recueillies dans un cristalliseur taré sont évaporées et il ne reste plus qu'à peser pour avoir la quantité de caféine contenue dans 10 grammes de plante.

Cette méthode utilisée pour le thé nous a donné de bons résultats, nous devons dire cependant que son principal avantage est d'être générale et de s'appliquer à toutes les drogues à caféine, à condition de faire varier la durée de l'épuisement suivant la nature de la substance considérée. Dans le cas particulier du thé l'épuisement demande environ 4 heures et il ne semble pas que cette méthode doive être préférée à celle du Codex.

Mme GOBERT [13], cherchant à utiliser la centrifugation pour l'extraction de la caféine, a été amenée à trouver un bon solvant de la caféine, de densité infé-

rieure à l'unité (avec le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone, le café surnageait à la centrifugation), dissolvant le moins possible de matières étrangères à la caféine. Après de nombreuses expériences elle a adopté l'éther acétique, et a donné la technique suivante :

« Peser 5 grammes de café très finement pulvérisé
« dans un tube à centrifuger en verre, ajouter 5 centi-
« mètres cubes d'ammoniaque à 22° Baumé, laisser
« en contact, en remuant de temps en temps, pen-
« dant 20 minutes pour le café torréfié et 30 minutes
« pour le café vert. Faire 4 extractions à l'éther acé-
« tique (acétate d'éthyle) en employant chaque fois
« 25 centimètres cubes de liquide, en laissant en con-
« tact 10 minutes et en remuant constamment.

« Centrifuger 5 à 7 minutes et décanter dans une
« fiole conique, distiller l'éther acétique après avoir
« ajouté dans la fiole 0,50 gramme de paraffine et
« dessécher le résidu d'extraction pendant une demi-
« heure à l'étuve à 100°. Extraire 3 fois avec 50 centi-
« mètres cubes d'eau bouillante en laissant digérer
« quelques minutes sur le bain-marie, réunir les liqui-
« des d'extraction dans un bécher d'environ 400 cen-
« timètres cubes, porter jusqu'à ébullition sur une
« plaque d'amiante au lieu de toile métallique, lais-
« ser refroidir ; filtrer ; traiter par 20 centimètres
« cubes de permanganate de potasse à 1 % pour le café
« torréfié, 10 centimètres cubes pour le café vert,
« laisser un quart d'heure en contact ; précipiter le
« manganèse à l'aide d'eau oxygénée à 12 volumes
« contenant 1 pour % d'acide acétique glacial, laisser
« un quart d'heure au bain-marie, filtrer, laver à l'eau

« bouillante, évaporer le filtrat, dessécher un quart
« d'heure à l'étuve à 100°. Extraire 3 fois avec 25 cen-
« timètres cubes de chloroforme en couvrant le bécber
« et en le plaçant sur la plaque du bain-marie pour
« extraire à chaud, filtrer chaque fois dans une fiole
« conique tarée, laver avec 15 centimètres cubes de
« chloroforme. Distiller le chloroforme avec beaucoup
« de précaution, sécher une demi-heure à l'étuve à
« 100°, mettre à l'exsiccateur et peser 6 heures après.
« Rapporter le résultat à 100 grammes de produit sec
« et ne tenir compte que de la première décimale. »

Cette méthode ne nous paraît pas appelée à rendre de grands services. Nous l'avons pratiquée sur différents échantillons de café et de thé, nous n'avons jamais obtenu de résultats comparables à ceux que nous donnaient les méthodes du Codex et du Formulaire des Hôpitaux Militaires.

Elle demande une centrifugeuse et, par cela, restreint son emploi aux laboratoires. L'acétate d'éthyle est un produit coûteux ; enfin elle est très longue. Mme GOBERT dit bien, en matière de conclusion, que cette méthode « est simple et rapide, l'extraction ne demandant qu'une heure vingt au maximum », il n'en est pas moins vrai que la purification, qui est absolument nécessaire, du fait que la chlorophylle passe en solution dans l'éther acétique, réclame au moins trois heures et le produit finalement obtenu n'est jamais du même degré de pureté que celui que donne la méthode du Codex, qui n'est pas plus longue, nécessite un appareillage moins compliqué et des réactifs moins coûteux.

CHAPITRE III

CONDITIONS A REMPLIR POUR UN PROCÉDÉ MEILLEUR

Tous les procédés de dosage de la caféine dans les plantes pratiqués actuellement ont de gros inconvénients : ils sont trop *compliqués, trop longs* et *nécessitent un appareillage ou des réactifs que l'on n'est pas accoutumé à rencontrer dans l'officine du pharmacien praticien.*

Nous nous sommes attaché à la recherche d'un procédé de dosage à la portée de tous.

Voyons tout d'abord les conditions auxquelles doit satisfaire un tel procédé.

1 ° Notre méthode doit être rapide, sans que cette rapidité puisse nuire à l'exactitude du dosage.

2° Le matériel doit être simple.

3° Les réactifs faciles à se procurer et d'un prix peu élevé.

Plusieurs voies nous étaient ouvertes .

Nous pouvions essayer de perfectionner les méthodes actuelles ou bien, délaissant complètement ces dernières, chercher une autre technique.

Nous avons tout d'abord tenté d'améliorer les méthodes couramment utilisées.

Frappé des très beaux résultats que nous donnait la méthode du Formulaire des Hôpitaux Militaires, nous avons cherché à en simplifier l'appareillage, le Soxhlet étant un appareil délicat, nous avons tenté de rendre son emploi facultatif. Nos recherches ont porté sur un grand nombre d'expériences et nous avons conclu qu'il est possible de remplacer le Soxhlet par un long tube de verre surmontant le ballon qui contient le thé et l'eau nécessaires à son épuisement. A condition de régler le feu et de maintenir une ébullition tranquille de l'eau, le tube de verre joue le rôle de réfrigérant ascendant et l'extraction se pratique comme dans un véritable Soxhlet, l'épuisement étant complet au bout de 5 heures d'ébullition.

a) *Emploi de l'appareil de Kuma-Gawa.*

Nous avons tenté aussi de substituer l'appareil de Kuma-Gawa et Suto au Soxhlet, en pensant pouvoir diminuer le temps nécessaire à l'épuisement. Mais nous avons alors obtenu des teneurs en caféine beaucoup plus élevées, que par les autres procédés. Nous sommes arrivé, en effet, à des pourcentages supérieurs à 3 %, allant même à 3,16 %, alors que la méthode du Formulaire des Hôpitaux Militaires, employant le Soxhlet et la méthode du Codex ne nous donnaient que 2,70 ou 2,80 de caféine.

M. BLONDET-DESBORDES [4] ayant voulu substituer le Kuma-Gawa au Soxhlet, pour le dosage de la caféine

dans la poudre de kola par le procédé Power et Chestnut, écrit : « quand à l'appareil extracteur de Kuma-Gawa et Suto, au lieu du Soxhlet, il est à déconseiller car il fournit des résultats trop élevés ».

D'autre part, M. le Professeur MAÏNCEAU [23] a pu écrire : « les chiffres trouvés après épuisement au Soxhlet étaient toujours inférieurs aux chiffres trouvés au moyen de l'appareil de Kuma-Gawa et Suto », puis : « l'appareil de Kuma-Gawa et Suto présente l'immense avantage d'effectuer l'épuisement par l'alcool chaud à une température bien supérieure à celle réalisée dans les appareils de lixiviation à chaud (Soxhlet, Zulkowski) ».

Pour notre part, nous croyons aussi que le Kuma-Gawa épuise beaucoup mieux que le Soxhlet, cela en interdit l'emploi pour le dosage de la caféine, car un procédé, pour être accepté, doit donner des résultats comparables à ceux que fournit, dans les mêmes conditions, la méthode du Codex.

b) *Emploi du noir animal.*

Reprenant le procédé de dosage de la caféine dans le thé, nous avons songé à retenir la chlorophylle par le noir animal. La question était alors de savoir si celui-ci ne retiendrait pas de caféine et dans ce cas, s'il serait facile de la récupérer.

A cet effet, nous avons fait une solution aqueuse de caféine à 1 %. Nous avons laissé 10 centimètres cubes de cette solution en contact avec 0,50 gramme de noir animal, pendant vingt-quatre heures. Au bout

de ce temps, nous avons filtré et traité le filtrat, dans une boule à décantation, par 100 centimètres cubes de chloroforme, employé en trois fois. Le chloroforme fut recueilli dans un cristalliseur taré, puis évaporé. Nous avons constaté alors qu'il ne nous restait plus que :

0,793 gramme de caféine.

Le noir animal avait donc retenu :

0,207 gramme de caféine.

Afin de récupérer, autant qu'il se pouvait cette caféine, nous avons percé le filtre et entraîné le noir animal dans un mortier, où il a été traité par 50 centimètres cubes d'eau distillée contenant 5 centimètres cubes d'acide sulfurique officinal, puis par de l'eau à l'ébullition. Après trente minutes de contact, le tout a été versé dans une ampoule à décantation et soigneusement épuisé au chloroforme. Après avoir recueilli ce chloroforme dans un cristalliseur taré et l'avoir évaporé, nous avons obtenu :

0,119 gramme de caféine.

Un deuxième traitement identique, nous a permis de recueillir encore :

0,016 gramme de caféine.

De telle sorte qu'au total, nous avons récupéré :

0,928 gramme de caféine.

Le noir animal n'avait donc, finalement, retenu que :

0,072 de caféine,

Soit 7 %, ce qui aurait pu paraître négligeable dans un dosage rapide, mais les opérations nécessaires à la récupération de la caféine, adsorbée par le noir animal, étaient longues, et en définitive le procédé ne gagnait rien sur celui qu'il avait tenté d'abrégé.

Nous avons essayé de remplacer le noir animal par le charbon activé Urbain. La décoloration était beaucoup plus rapide, mais l'adsorption était également plus forte.

C'est alors qu'il nous a semblé préférable de chercher une autre méthode. Nos recherches se sont orientées :

- 1° *Vers les méthodes colorimétriques ;*
- 2° *Vers les méthodes volumétriques ;*
- 3° *Vers les méthodes pondérales.*

1° Recherches sur les méthodes colorimétriques.

Nous avons vu plus haut que la formule développée de la caféine se rapproche de celle de l'acide urique, or on dose colorimétriquement l'acide urique par la technique de Folin et Wu. Cette méthode consiste à traiter le liquide contenant l'acide urique par une certaine quantité de réactif de Folin et Wu ou acide phospho-tungstique. Il se produit un précipité, qui disparaît par addition d'une solution de carbonate de soude, en donnant une coloration bleue intense, qu'on laisse se développer pendant un quart d'heure. Au bout de ce temps, on procède au dosage en comparant la teinte obtenue avec des teintes obtenues, en trai-

tant de la même façon des solutions étalons d'acide d'urique.

Nous avons essayé d'obtenir cette coloration avec une solution aqueuse de caféine à 1 %.

A *froid*, en opérant de façon identique à la manière préconisée par Folin et Wu, nous n'avons obtenu aucune teinte.

A *chaud*, en opérant dans un tube à essai, contenant 5 centimètres cubes de solution, nous avons ajouté deux gouttes d'une solution de cyanure de potassium à 1 %. Le mélange additionné de 2 centimètres cubes de réactif de Folin et d'une solution de carbonate de soude à 10 % et porté à l'ébullition a pris une teinte bleue faible.

En troisième lieu, nous avons porté à l'ébullition pendant dix minutes : 5 centimètres cubes de solution de caféine, 5 centimètres cubes de soude normale, puis en neutralisant par l'acide chlorhydrique, et ajoutant deux gouttes de la solution de cyanure de potassium, 2 centimètres cubes du réactif de Folin et du carbonate de soude en excès, nous avons obtenu une teinte bleue. Cette teinte bleue s'intensifie profondément, si l'on fait tomber dans le tube quelques gouttes de soude normale. Nous avons remarqué qu'il faut très peu de soude, le moindre excès faisant disparaître en quelques instants la teinte bleue pour faire place à une teinte laiteuse. La teinte bleue, obtenue par action de la soude, a pu être conservée pendant vingt-quatre heures dans le tube, sans précaution et sans qu'elle se soit sensiblement atténuée.

En remplaçant le réactif de Folin par le phosphomo-

lybdate de soude saturé, nous avons obtenu la même coloration bleue.

Mais, par la suite, nous avons reconnu que cette teinte n'était pas quantitative et ne pouvait, par conséquent, être utilisée pour un dosage.

François indique la réaction de coloration suivante pour la caféine :

Si on chauffe à ébullition et jusqu'à décoloration un mélange préalablement pesé de 0,10 gramme de caféine, 2 centimètres cubes d'eau, 1 centimètre cube d'acide chlorhydrique et 10 centimètres cubes d'eau bromée saturée exempte d'acide sulfurique, puis qu'on rétablisse le poids primitif avec de l'eau distillée, on obtient une liqueur qui, refroidie, teint la peau en rouge et dont 2 centimètres cubes additionnés d'une goutte de sulfate ferreux à 5 % et de deux à trois gouttes d'ammoniaque donne une coloration bleue indigo.

Nous avons essayé d'obtenir cette réaction et nous avons constaté qu'un léger excès d'ammoniaque donnait une teinte brune au lieu de la teinte bleue indigo, nous avons cherché à déterminer la quantité exacte d'ammoniaque nécessaire, mais nous avons vu qu'en opérant comme le dit François et en répartissant, en quantités égales, le liquide décoloré dans des vases à précipiter différents, en ajoutant à chacun d'eux une goutte de sulfate ferreux à 5 %, en faisant tomber des quantités croissantes d'ammoniaque, dans chaque verre, nous avons obtenu :

Avec 7 gouttes : liquide incolore,

Avec 8 gouttes : liquide bleu pâle devenant rose en deux minutes,

Avec 9 gouttes : liquide bleu devenant vert pré,

Avec 10 gouttes : liquide bleu devenant verdâtre en trois minutes,

Avec 11 gouttes : liquide brunâtre devenant rouge puis orange.

Avec excès : liquide vert jaune.

Les teintes n'étant pas stables nous avons abandonné cette méthode pour la colorimétrie.

2° Recherches sur les méthodes volumétriques.

Nous avons tenté d'appliquer la méthode iodométrique au dosage de la caféine.

En considérant sa formule, nous avons cru qu'il serait peut-être possible de fixer un atome d'iode en 8, et, de faire ainsi la 8-monoiodocaféine ; ceci fait, il ne resterait plus qu'à déterminer par l'hyposulfite de soude la quantité d'iode restant dans le milieu réactionnel et connaissant la quantité initiale d'iode, il serait facile de connaître la quantité d'iode fixée et partant la quantité de caféine en jeu.

Nous avons fait agir 10 centimètres cubes d'iode déci-normale sur 10 centimètres cubes d'une solution aqueuse de caféine à 1 %, à froid, pendant un quart d'heure. Au bout de ce temps, il fallait verser 10 centimètres cubes d'hyposulfite de soude déci-normal, pour neutraliser l'iode, ce qui montrait que la caféine n'avait pas fixé d'iode.

Nous avons pensé que le milieu alcalin faciliterait peut-être la fixation et nous avons employé le bicarbonate de soude, après nous être assuré, par le réactif

de Nessler, qu'il ne contenait pas de sels ammoniacaux, vieux souvenir de son mode de préparation par le procédé Solvay, capables à eux seul de fixer une certaine quantité d'iode, fixation que l'on aurait pu attribuer, à tort, à la caféine.

En employant successivement :

10 centimètres cubes de solution de caféine à 1 %,

2 centimètres cubes de solution saturée de bicarbonate de soude,

10 centimètres cubes de solution déci-normale d'iode,

Et en laissant agir à froid pendant un quart d'heure.

Puis :

10 centimètres cubes de solution de caféine à 1 %,

2 centimètres cubes de solution saturée de bicarbonate de soude,

10 centimètres cubes de solution déci-normale d'iode,

Et en plaçant au bain-marie, à 60°, pendant un quart d'heure.

Puis :

10 centimètres cubes de solution de caféine à 1 %,

5 centimètres cubes de solution saturée de bicarbonate de soude,

10 centimètres cubes de solution déci-normale d'iode,

Au bain-marie, à 60°, pendant dix minutes.

Nous avons vu qu'il était nécessaire de verser, dans chacun des trois cas 10 centimètres cubes de solution

déci-normale d'hyposulfite pour neutraliser l'excès d'iode. Il n'y a donc eu aucune fixation d'iode sur la caféine.

Nous n'avons pu préparer cette 8-mono-iodacéfine, obtenue par Yoshitomi, par une méthode que l'on ne peut songer à utiliser dans le cas d'un dosage rapide (chauffage, en tube scellé, à 150°, pendant six heures, d'un mélange de 10 grammes de caféine et de 17 grammes d'iode) [44].

Par contre, si l'iode ne se fixe pas en milieu neutre ou alcalin, il y a fixation en milieu faiblement acide, avec formation d'un iodhydrate de périodure de caféine (Gomberg).

Nous avons essayé d'appliquer la même technique en employant de l'eau bromée. Il se forme pareillement un corps, que nous avons pensé être un bromhydrate de perbromure de caféine, mais cela ne présente pas d'intérêt, l'iode étant plus facilement dosable que le brome.

La caféine oxydée par l'eau de chlore (ou tout autre oxydant) se transforme en méthylurée et diméthylalloxane. Nous avons pensé que cette méthylurée par l'action de l'hypobromite de soude en milieu alcalin laisserait, peut-être, dégager son azote, à la façon de l'urée dans l'urine, azote que l'on pourrait recueillir et mesurer dans un uréomètre.

Mais en étudiant la xanthine et ses composés méthylés, on arrive aux conclusions suivantes : l'hypobromite de soude dégage tout l'azote de la xanthine oxydée, les trois quarts de la monométhylxanthine, la moi-

tié de diméthylxanthine [1], mais avec la caféine ou triméthylxanthine on obtient plus qu'un faible dégagement gazeux.

3° Recherches sur les méthodes pondérales.

Nous venons de voir que la caféine sous l'action d'un oxydant, telle que l'eau de chlore, se transforme en méthylurée et diméthylalloxane.

Nous avons tenté d'obtenir une combinaison entre la méthylurée et le xanthidrol.

Au lieu d'employer l'eau de chlore comme agent d'oxydation, nous nous sommes adressé au pérhydrol et son action se faisant mal seul, nous avons utilisé le bioxyde de manganèse, comme catalyseur de la réaction. Voici la technique suivie :

On plaçait dans un b cher 10 centimètres cubes de solution aqueuse de caféine à 1 %, puis 3 centimètres cubes de p rhydrol et une pincée de bioxyde de manganèse. La réaction commençait dès la température ordinaire, mais pour l'activer on portait à l'ébullition et on chauffait jusqu'à cessation de la formation de bulles d'oxygène. On laissait refroidir, filtrait pour éliminer le bioxyde et faisait agir le xanthidrol, mais il se formait très peu de monoxanthylurée, aussi avons-nous pensé qu'il fallait incriminer le p rhydrol et nous avons songé à produire le chlore nécessaire à l'oxydation, au sein même du liquide, par action d'acide chlorhydrique sur du chlorate de potasse.

Pour être certain que la formation d'un précipité était bien due à la combinaison du xanthidrol avec la

méthylurée, nous avons opéré avec deux tubes dont l'un servait de tube témoin.

Dans le premier tube nous mettions 20 centimètres cubes de solution aqueuse de caféine à 1 % (correspondant à 0,02 gramme de caféine), 2 centimètres cubes d'acide chlorhydrique officinal et 10 centimètres cubes d'une solution aqueuse saturée de chlorate de potasse.

Dans le deuxième tube nous placions 20 centimètres cubes d'eau distillée, 2 centimètres cubes d'acide chlorhydrique officinal et 10 centimètres cubes de la même solution aqueuse saturée de chlorate de potasse. Les deux tubes étaient placés au bain-marie bouillant et maintenus ainsi pendant cinq minutes.

L'excès de chlore devait être, alors, soigneusement éliminé, sans cette précaution la moindre quantité de chlore restant, n'aurait pas manqué de réagir sur le xanthidrol, donnant un précipité de xanthone, qui aurait faussé les résultats. A cet effet, nous ajoutions dans chacun des deux tubes 10 centimètres cubes d'une solution aqueuse d'acétate de soude, donnant au contact de l'acide chlorhydrique, de l'acide acétique, qui ne gênait pas par la suite et du chlorure de sodium qui restait en solution. On mesurait le volume dans chacun des deux tubes et on ajoutait un volume égal d'acide acétique de façon à se mettre en milieu franchement acétique. On agitait et versait dans deux cristallisoirs de verre, puis on ajoutait 5 centimètres cubes d'une solution de 1 gramme de xanthidrol dans un mélange de 10 centimètres cubes d'alcool méthylique et 10 centimètres cubes d'acide acétique, ce der-

nier ayant simplement pour but de faciliter la dissolution du xanthidrol dans l'alcool méthylique.

On agitait le liquide contenu dans chaque cristalliseur à l'aide d'un agitateur de verre.

Dans le cristalliseur contenant la caféine, il se formait au bout de dix minutes environ un précipité.

Dans le cristalliseur ne contenant pas de caféine nous n'obtenions qu'un trouble se transformant en un léger précipité en douze heures.

Le précipité de monoxanthylurée était recueilli sur un filtre, puis lavé avec quelques centimètres cubes d'alcool méthylique, placé dans une étuve maintenue à une température de 90° et pesé après refroidissement.

Nous avons fait ce dosage à différentes reprises, mais nous n'avons jamais obtenu la quantité de monoxanthylurée que la théorie nous indiquait. Nous avons abandonné cette méthode qui ne nous a pas paru susceptible de devenir la méthode rapide que nous cherchions.

4^b Méthode « rapide » employée.

La méthode de Mme GOBERT, exposée plus haut, est basée sur le fait que si l'on met du café ou du thé pulvérisé en contact avec de l'ammoniaque, et pendant un certain temps, cet ammoniaque paraît faire gonfler les cellules de la drogue et les rendre plus aisément perméables au liquide qui doit assurer l'extraction de la caféine.

Pour cette dernière opération l'emploi de l'éther acétique présente pour le thé un gros inconvénient:

En effet, si la caféine y est soluble, la chlorophylle s'y dissout également. Avant de procéder à la pesée, il nous faut donc éliminer cette chlorophylle, d'où opération supplémentaire et, partant, complication. C'est pourquoi nous avons songé à mettre en contact notre thé pulvérisé, avec de l'ammoniaque et à faire une décoction aqueuse, avec l'espoir que la caféine passerait toute dans l'eau d'où il serait facile de l'extraire au chloroforme.

Dans ce but, nous avons placé 5 grammes de thé pulvérisé dans un verre avec 5 centimètres cubes d'ammoniaque à 22° Baumé, nous en avons laissé le contact se prolonger un quart d'heure, en agitant souvent. Puis le tout introduit dans un ballon avec 200 centimètres cubes d'eau nous avons porté à l'ébullition pendant une heure, le ballon étant surmonté d'un long tube de verre faisant réfrigérant ascendant. Le produit obtenu fut filtré, placé dans une ampoule à décantation et épuisé par 150 centimètres cubes de chloroforme employé en quatre fois (50 cc., 40 cc., 30 cc., 30 cc.). Nous avons filtré à chaque fois ce chloroforme dans un cristalliseur taré et évaporé au bain de sable et pesé. En rapportant à 100 grammes de thé, nous avons trouvé une teneur en caféine un peu forte et le produit obtenu était coloré en vert par de la chlorophylle, qui passait en solution dans l'ammoniaque.

Ce procédé nous a donné de bons résultats, mais après quelques perfectionnements dans ses détails. Nous avons, en effet, en vue la recherche d'un pro-

cédé de dosage rapide de la caféine dans le thé, nous devons donc :

1° Réduire le temps d'ébullition au temps strictement nécessaire à un épuisement suffisant du thé ;

2° Comme il faut filtrer le produit de l'ébullition, nous devons chercher à réduire la quantité d'eau à employer ;

3° Le produit finalement obtenu étant souillé de chlorophylle, nous devons éliminer cette dernière dans la mesure du possible. La dissolution de la chlorophylle était due à la présence de l'ammoniaque, aussi fallait-il étendre la quantité d'ammoniaque nécessaire d'une proportion d'eau à déterminer et ne laisser en contact avec le thé que pendant un certain temps.

Nous avons tout d'abord cherché à réduire le temps d'ébullition et l'expérience nous a montré qu'une ébullition de trente minutes est suffisante car on obtient la même quantité de caféine qu'avec une ébullition d'une heure et même davantage. Nous avons voulu diminuer ce temps et maintenir l'ébullition quë pendant vingt minutes et même dix minutes, les résultats ont été nettement trop faibles.

De même la quantité d'eau a pu être abaissée de 200 à 150 centimètres cubes, faisant faire une économie de temps appréciable pendant la filtration. Il y aurait inconvénient à dépasser cette limite et à ne vouloir employer, par exemple, que 100 centimètres cubes d'eau, car la caféine passerait moins vite en solution et il faudrait alors augmenter le temps d'ébullition, faisant perdre de ce côté l'économie de temps que l'on aurait voulu réaliser de l'autre.

Enfin nous avons reconnu qu'en mélangeant 5 centimètres cubes d'ammoniaque et 2,5 centimètres cubes d'eau distillée et en laissant en contact pendant dix minutes, en ayant soin de remuer le mélange souvent à l'aide d'un agitateur, on obtient une caféine ne présentant presque plus la teinte verte de la chlorophylle.

En résumé, après de nombreuses expériences faites, voici la méthode qui nous a donné satisfaction et que nous proposons.

MODE OPÉRATOIRE. — Pulvériser 8 grammes de thé environ et en peser exactement 5 grammes que l'on introduit dans un tube de verre assez large et court (les tubes à centrifuger couramment employés conviennent parfaitement). Mélanger, d'autre part, dans un tube à essai 5 centimètres cubes d'ammoniaque à 22° Baumé et 2,5 centimètres cubes d'eau distillée. Verser ces 7,5 centimètres cubes de liquide sur les 5 grammes de thé et prendre soin que toute la masse soit parfaitement humectée, en remuant à l'aide d'un agitateur de verre. Laisser en contact pendant dix minutes en agitant fréquemment. Mesurer 150 centimètres cubes d'eau distillée dans une éprouvette graduée et introduire le tout dans un ballon en verre de 500 centimètres cubes en ayant soin de bien rincer le tube à centrifuger avec les 150 centimètres cubes d'eau, de façon qu'il ne reste pas de thé adhérent aux parois du tube, ce qui fausserait le dosage, les 5 grammes de thé n'étant pas entièrement traités. Fermer le ballon à l'aide d'un bouchon de caoutchouc percé d'un trou laissant passer un tube de verre d'une lon-

gueur de 80 centimètres environ et porter à l'ébullition. Régler le feu de façon à maintenir une ébullition tranquille pendant trente minutes. Lorsque l'ébullition commence, la vapeur d'eau s'élève dans le tube, s'y condense et retombe dans le ballon, il faut veiller à ce que la vapeur d'eau ne s'échappe pas par la partie supérieure. Laisser refroidir légèrement, puis filtrer. Pour aller plus vite, on pourra avantageusement se servir d'une trompe à eau pour cette dernière opération. Cette filtration ayant pour but d'éliminer le thé, on pourra se contenter de passer le produit de l'ébullition sur un tampon de coton hydrophile ou sur un morceau de gaze. Laisser refroidir. Placer le filtrat dans une ampoule à décantation et agiter avec 40 centimètres cubes de chloroforme. Pour éviter la formation possible d'une émulsion, tenir l'ampoule horizontale et agiter en élevant et abaissant successivement chaque extrémité. Laisser déposer le chloroforme et le filtrer dans un cristalliseur taré. Recommencer trois fois l'épuisement en employant 30 centimètres cubes, puis 20 centimètres cubes, puis 20 centimètres cubes de chloroforme. Réunir ces liqueurs chloroformiques dans le cristalliseur après filtration. Laver le filtre et l'entonnoir avec 10 centimètres cubes de chloroforme. Evaporer au bain de sable. Laisser refroidir et peser.

CALCULS. — Soit p le poids du cristalliseur vide et p' le poids du cristalliseur contenant la caféine, la différence : $p' - p$ nous donnera la quantité de caféine contenue dans 5 grammes de thé, en multipliant par 20 nous aurons la teneur pour 100 du thé en caféine.

REMARQUE. — Nous attirons l'attention sur l'importance qu'il y a à laisser refroidir complètement le cristalliseur avant de procéder à la pesée, l'erreur pouvant aller jusqu'à 10 %.

Cette méthode est *simple, rapide et suffisamment précise* :

1° *Elle est simple.* En effet, du point de vue matériel, elle demande un ballon, un tube à centrifuger et un long tube de verre, faciles à se procurer. L'évaporation au bain de sable peut être remplacée par une évaporation au bain-marie. Les réactifs qu'elle réclame (anmoniaque et chloroforme) se trouve dans toutes les pharmacies et dans tous les laboratoires. De plus, elle ne comporte aucun tour de main qui puisse en faire une méthode délicate.

2° *Elle est rapide.* Le temps total nécessaire pour ce dosage est d'environ une heure et demie.

Nous avons tenté d'augmenter encore sa rapidité en essayant de rendre plus facile la filtration ; à cet effet nous avons ajouté au liquide provenant de l'ébullition, une certaine quantité de phosphate de soude, qui, en tant que sel polyvalent, augmente la concentration en ions de la solution et facilite la précipitation du colloïde constitué par des particules électrisées. Cet essai ne nous a pas apporté grande amélioration. Nous avons également tenté de neutraliser exactement le milieu à l'aide d'un acide, tel que l'acide azotique, pour éviter l'émulsion qui se forme parfois avec le chloroforme, mais cela ne nous a pas donné d'heureux résultats.

3° Elle est suffisamment précise. Nous avons consigné dans le tableau suivant les résultats obtenus, en opérant par les procédés du Codex, du Formulaire des Hôpitaux Militaires et notre méthode rapide, sur quelques échantillons de thé.

	Codex	F. H. M.	Méthode rapide
1 ^{er} thé (en caféine p. 100)	2.79	2.72	2.77
2 ^e thé	2.82	2.88	2.86
3 ^e thé	2.76	2.79	2.82
4 ^e thé	1.93	1.89	1.97
5 ^e thé	2.10	2.15	2.19
6 ^e thé	2.57	2.57	2.55
7 ^e thé	2.29	2.34	2.20
8 ^e thé	1.55	1.51	1.59
9 ^e thé	2.47	2.50	2.48
10 ^e thé	2.74	2.72	2.60

Ces chiffres nous indiquent clairement que notre méthode est tout à fait suffisante, les écarts entre les chiffres qu'elle donne et les chiffres obtenus par les méthodes du Codex et du Formulaire des Hôpitaux Militaires étant négligeables (l'écart ne dépasse par 5 %).

REMARQUE. — Afin de pouvoir comparer ces résultats, nous avons dû opérer dans des conditions identiques, la méthode du Codex opérant avec la poudre de thé desséché, nous avons déterminé l'humidité de

chaque thé et avons pris la quantité de thé correspondant à 8 grammes (pour la méthode du Formulaire des Hôpitaux Militaire) et 5 grammes (pour notre méthode) de thé desséché.

Cette remarque a son importance, du fait qu'au cours de ces dosages, nous avons rencontré des thés ayant jusqu'à 9.12 d'eau %.

CONCLUSIONS

I. — Les procédés de dosage de la caféine dans les drogues sont très nombreux, et leur nombre lui-même est la preuve qu'aucun n'est parfait.

II. — Au surplus tous ces procédés peuvent être considérablement réduits si l'on ne tient compte que de leurs principes. Les auteurs ont, pour la plupart, apporté des modifications d'importance secondaire, qui n'ont rendu leurs méthodes ni meilleures ni pires que les autres.

III. — Dans ce modeste travail, nous nous sommes attaché à montrer les avantages parfois, les inconvénients plus souvent, de toutes ces méthodes dites usuelles, nous avons volontairement laissé dans l'ombre les procédés trop compliqués n'ayant pas de but pratique, tels que ceux de Trifon-Ugarte et d'Azadian au silico-tungstate.

IV. — Au cours de cette étude nous avons été frappé par la longueur et l'imperfection des méthodes

courantes et nous avons voulu donner une méthode qui, sans être parfaite, soit du moins rapide et facilement réalisable par les pharmaciens praticiens.

V. — La méthode que nous proposons nous paraît répondre à ces conditions. Elle a de plus l'avantage de donner des résultats très comparables à ceux obtenus par la méthode du Codex.

Le Président de la thèse,
BRETIN.

VU :
Le Doyen,
JEAN LEPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 10 juin 1929.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
JOSEPH GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ADOLF JOLLES. — Méthode volumétrique pour le dosage des bases puriques dans l'urine (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1900).
- [2] ATTFIELD. — (*Beilstein-Handbuch der organischen chemie*, t. III, p. 605, d'après *Jahresbericht der Chemie*, 1865, p. 632).
- [3] BERTHEMOT, DECHASTELUS. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. XXXVI, p. 90).
- [4] BLONDET-DESBORDES. — Dosage des principes actifs dans les drogues servant à obtenir quelques extraits alcooliques (avec l'alcool à 60) (*Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Montpellier, 1923, p. 76).
- [5] CAZENEUVE et CAILLOT. — (*Bull. Soc. Chim. de Paris*, t. XXVII, p. 199).
- [6] COMMAILLE. — (*Bull. Soc. Chim. de Paris*, t. XXV, p. 261).
- [7] CORPUT. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. XIII, p. 199).
- [8] CROLAS et MOREAU. — (*Précis de Pharmacie chimique*, édition 1923, p. 681).
- [9] DELACOUR. — Dosage de la caféine dans les végétaux (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1896 (6), t. IV, p. 490).
- [10] DORVAULT. — Caféine (*l'Officine*, édition 1928, p. 504).
- [11] FENDLER et STUBLER. — (*Zeit. f. Nahr. u. Genussm.*, 1914, t. XXVIII, p. 9).

- [12] GEORGES. — Sur le dosage de la caféine (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1896 (6), t. IV, p. 58).
- [13] GOBERT (Mine). — Le dosage de la caféine (*Annales des Falsifications*, 1926, t. XXVI, p. 586).
- [14] GOMBERT. — De l'action du réactif de Wagner sur la caféine et d'une nouvelle méthode de dosage de cet alcaloïde (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1896 (6), t. IV, p. 372).
- [15] GRANDVAL et LAJOUX. — Dosage de la caféine (*Journ. Pharm. et Chim.*, 1893, p. 545).
- [16] GROSSCHOPFF. — (*Belstein*, d'après *Jahresbericht der Chemie*, 1866, p. 470).
- [17] JOANNIN. — Cafétier (*Les Remèdes galéniques*, p. 616).
- [18] JOBST. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. XXV, p. 63).
- [19] KOSSEL. — (*Belstein*, d'après (*Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, t. XIII, p. 305).
- [20] LENDRICH et NOTTBOHM. — (*Zeit. f. Nahr. u. Genussm.*, 1909, t. V, p. 241).
- [21] MALY et HINTEREGGER. — (*Belstein*, d'après *Monatshefte für Chemie*, t. III, p. 85).
- [22] MALY et HINTEREGGER. — (*Belstein*, d'après *Monatshefte für Chemie*, t. I, p. 138).
- [23] MANCEAU. — *Synthèse biochimique des phytostérines et lécithines réalisées par le Penicillium et l'Aspergillus Niger*, à partir du liquide type de Raulin, 1926, p. 13).
- [24] MARKOWNIKOW. — (*Belstein*, d'après *Journal der russischen physikalisch chemischen Gesellschaft*, t. VIII, p. 226).
- [25] MULDER. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. XXVIII, p. 319).

- [26] MULDER et WEYRICH. — (*Belstein*, d'après (*Fresenius*) *Zeitschrift für analytische Chemie*, t. XII, p. 104).
- [27] PERROT et ROUHIER. — Yocco, plante à caféine de Colombie (*Bull. Sc. Pharm.*, 1926, t. XXXIII, p. 537).
- [28] PLANCHON et BRETIN. — Thé (*Précis de Matière médicale*, édition 1928, t. I, p. 572).
- [29] PLANCHON et BRETIN. — Kola (*Précis de Matière médicale*, 1928, t. I, p. 602).
- [30] PLANCHON et BRETIN. — Cacao (*Précis de Matière médicale*, 1928, t. I, p. 611).
- [31] PLANCHON et BRETIN. — Maté (*Précis de Matière médicale*, 1928, t. I, p. 721).
- [32] PLANCHON et BRETIN. — Guarana (*Précis de Matière médicale*, 1928, t. I, p. 711).
- [33] POWER et CHESNUT. — Dosage de la caféine dans les végétaux (*Rép. de Pharm.*, 1920 (5), t. XXXII, p. 111).
- [34] ROBIQUET-PELLETIER et CAVENTOU. — (*Bern. Jahres*, t. IV, p. 108).
- [35] ROCKLEDER. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. CXIX, p. 244).
- [36] SCHMIDT. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. LLXVII, p. 306).
- [37] SCHMIDT-PRESSLER. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. LLXVII, p. 295).
- [38] STENHOUSE. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. CXXXIX, p. 244).
- [39] STENHOUSE. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. XXXXV, p. 368).
- [40] STENHOUSE. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. XXXXVI, p. 126).

- [41] STENHOUSE. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. LII, p. 126).
- [42] STRECKER. — (*Belstein*, d'après *Liebig's Annalen der Chemie*, t. LXVI, p. 170).
- [43] UGLOW et SCHAPIRO. — Dosage de la caféine dans le thé (*Annales Chimie Analytique*, 1928, p. 362, d'après *Zeitschrift Unters. Lebensmittel*, 1928, t. II, p. 3).
- [44] YOSHITOMI. — Préparation de la 8-mono-iodocaféine (*Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, t. XXXVIII, p. 497, d'après *Chem. Abstracts*, 1924, t. XVIII, p. 3174, d'après *Journ. Pharm. Soc. Japan* 1924 t. DVIII, p. 460).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER :	
<i>La caféine</i>	17
CHAPITRE II :	
<i>Historique des procédés de dosage</i>	23
1° Méthodes utilisant l'eau bouillante avec ou sans addition d'une base	24
2° Méthodes utilisant des solutions aqueuses de sels organiques	30
3° Méthodes utilisant les solvants organiques avec ou sans addition d'une base	31
CHAPITRE III :	
<i>Conditions à remplir pour un procédé meilleur</i>	41
1° Recherches sur les méthodes colorimétriques ..	45
2° Recherches sur les méthodes volumétriques ...	48
3° Recherches sur les méthodes pondérales	51
4° Méthode « rapide » employée	53
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63
TABLE DES MATIÈRES	67

